

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DE LOS MEDICAMENTOS

Oxicodona Kern Pharma 10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona Kern Pharma 20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona Kern Pharma 40 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona Kern Pharma 80 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Para 10 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de hidrocloreuro de oxicodona equivalentes a 9,0 mg de oxicodona.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 30 mg de sacarosa.

Para 20 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de hidrocloreuro de oxicodona equivalentes a 17,9 mg de oxicodona.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 12 mg de sacarosa.

Para 40 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidrocloreuro de oxicodona equivalentes a 36 mg de oxicodona.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 24 mg de sacarosa.

Para 80 mg:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de hidrocloreuro de oxicodona equivalentes a 72 mg de oxicodona.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 48 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Oxicodona Kern Pharma 10 mg comprimidos de liberación prolongada:

Comprimidos de liberación prolongada de color rosa, oblongos, de 10,3 – 10,4 mm de largo y 4,7 – 4,8 mm de ancho, biconvexos y con una línea de rotura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Oxicodona Kern Pharma 20 mg comprimidos de liberación prolongada:

Comprimidos de liberación prolongada blancos o casi blancos, oblongos, de 10,3 – 10,4 mm de largo y 4,7 – 4,8 mm de ancho, biconvexos y con una línea de rotura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Oxicodona Kern Pharma 40 mg comprimidos de liberación prolongada:

Comprimidos de liberación prolongada de color rosa claro, oblongos, de 12,4 a 12,5 mm de largo y 5,8 – 5,9 mm de ancho, biconvexos y con una línea de rotura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Oxicodona Kern Pharma 80 mg comprimidos de liberación prolongada:

Comprimidos de liberación prolongada rojos, oblongos, de 15,6 a 15,7 mm de largo y 7,5 – 7,6 mm de ancho, biconvexos y con una línea de rotura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolor intenso que solamente puede ser tratado adecuadamente con analgésicos opioides.

4.2 Posología y forma de administración

La dosificación depende de la intensidad del dolor y de la sensibilidad individual del paciente al tratamiento. Para dosis que no son posibles, o no lo son de una forma práctica con este medicamento, se dispone de otras dosificaciones.

Se emplean las siguientes recomendaciones generales de dosificación:

Adultos y adolescentes (> 12 años)

Valoración y ajuste de la dosis

Generalmente, la dosis inicial para pacientes que no han tomado opioides, es de 10 mg de hidrocloreuro de oxicodona administrados a intervalos de 12 horas. Algunos pacientes, para minimizar la incidencia de reacciones adversas, pueden beneficiarse de una dosis inicial de 5 mg.

Los pacientes que ya han tomado opioides, pueden iniciar el tratamiento con dosificaciones más altas, teniendo en consideración su experiencia con terapias anteriores con opioides.

Según estudios clínicos bien controlados, 10-13 mg de hidrocloreuro de oxicodona corresponden aproximadamente a 20 mg de sulfato de morfina, ambas en la formulación de liberación prolongada.

Debido a las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad para los distintos opioides, se recomienda que los pacientes después del cambio desde otros opioides, inicien el tratamiento con Oxicodona Kern Pharma de una forma conservadora, con un 50-75% de la dosis calculada de oxicodona.

Algunos pacientes que toman Oxicodona Kern Pharma siguiendo un esquema fijo, necesitan analgésicos de liberación rápida como medicación de rescate, a fin de controlar el dolor irruptivo. Oxicodona Kern Pharma no está indicado para el tratamiento del dolor agudo y/o el dolor irruptivo. La dosis individual de la medicación de rescate debe llegar a 1/6 de la dosis diaria equianalgésica de

Oxicodona Kern Pharma. La utilización de la medicación de rescate más de dos veces al día, indica que la dosis de Oxicodona Kern Pharma debe aumentarse. La dosis no debe ajustarse con una frecuencia menor a 1-2 días hasta que no se haya conseguido una administración diaria estable de dos veces al día.

Para efectuar un aumento de dosis de 10 mg a 20 mg tomados cada 12 horas, los ajustes de dosis deben hacerse en pasos de aproximadamente un tercio de la dosis diaria. El fin a conseguir es una dosificación específica para el paciente que, con una administración de dos veces al día, consiga una analgesia adecuada con unas reacciones adversas tolerables y con la menor medicación de rescate posible, durante el tiempo que sea necesaria la terapia para dolor.

Para la mayoría de los pacientes, es apropiada una distribución uniforme (la misma dosis por la mañana que por la tarde) siguiendo un esquema fijo (cada 12 horas). Para algunos pacientes puede ser beneficioso distribuir las dosis de forma desigual. En general, debe escogerse la dosis analgésica más baja. Habitualmente, es suficiente para el tratamiento del dolor no oncológico una dosis diaria de 40 mg, pero pueden ser necesarias dosificaciones superiores. Los pacientes con dolor relacionado con el cáncer pueden necesitar dosificaciones de 80 a 120mg, que en casos individuales, pueden aumentarse hasta 400 mg. En caso de que aún se necesiten dosis más altas, la dosis debe decidirse de forma individual teniendo en cuenta la eficacia, la tolerancia y el riesgo de reacciones adversas.

Forma de administración

Para vía oral.

Oxicodona Kern Pharma debe tomarse a la dosis determinada, dos veces al día en base a un esquema fijo.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con independencia de las comidas, con la ayuda de una cantidad suficiente de líquido.

(Para Oxicodona Kern Pharma 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg)

Los comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros o rotos sin masticar.

Duración de la administración

Oxicodona Kern Pharma no debe tomarse durante más tiempo del necesario. En el caso de que sea necesario un tratamiento de larga duración debido al tipo y la gravedad de la enfermedad, es necesaria una monitorización cuidadosa y regular a fin de determinar si debe continuar el tratamiento y en qué forma. En el caso de que no esté indicado continuar la terapia con el opioide, es aconsejable reducir de forma gradual la dosis diaria, a fin de prevenir los síntomas de un síndrome de retirada.

Niños menores de 12 años

Oxicodona Kern Pharma no está recomendado para niños menores de 12 años.

Pacientes mayores de 65 años

Los pacientes de edad avanzada sin una manifestación clínica de insuficiencia hepática y/o renal, normalmente no requieren ajustes de las dosis. Sin embargo, la dosis inicial en pacientes geriátricos débiles que no hayan sido previamente tratados con opiáceos es, generalmente, 5 mg de hidrocloreuro de oxicodona a intervalos de 12 horas.

Pacientes de riesgo

Los pacientes de riesgo, como por ejemplo los pacientes con insuficiencia renal o hepática, bajo peso corporal, o metabolismo lento de los medicamentos, en el caso de que no hayan recibido anteriormente

opioides, deben recibir inicialmente la mitad de las dosis recomendadas para adultos. En consecuencia, puede no ser adecuada como dosis de inicio, la dosis más baja recomendada en la ficha técnica, es decir, 10 mg. El ajuste de la dosis se debe realizar según la situación clínica particular.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- depresión respiratoria grave con hipoxia y/o hipercapnia
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- cor pulmonale
- asma bronquial grave
- íleo paralítico
- abdomen agudo, vaciado gástrico retrasado
- cualquier situación en la que los opioides estén contraindicados
- insuficiencia hepática de moderada a grave
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min)
- estreñimiento crónico
- no se recomienda para uso preoperatorio ni para las primeras 24 horas del posoperatorio

Los pacientes que padecen insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa/galactosa o enfermedades hereditarias de intolerancia a la galactosa poco frecuentes, no deben tomar este medicamento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oxicodona Kern Pharma no ha sido estudiado en niños menores de 12 años. La seguridad y eficacia de los comprimidos no han sido demostradas, por lo que no está recomendado el uso en niños menores de 12 años.

Como sucede con todos los narcóticos, en caso de hipotiroidismo puede ser recomendable una reducción de la dosis. Se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada o debilitados y enfermos, en los pacientes con un deterioro grave de la función pulmonar, renal o hepática, mixoedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia adrenal), psicosis de intoxicación (p.ej. alcohol), hipertrofia prostática, alcoholismo, dependencia conocida a los opioides, delirium tremens, pancreatitis, enfermedades del tracto biliar o cólico nefrítico, estados con aumento de la presión cerebral, hipotensión, hipovolemia, psicosis tóxica, enteropatías inflamatorias, hipertrofia prostática, insuficiencia corticosuprarrenal, alcoholismo, trastornos de la regulación circulatoria, epilepsia o tendencia a las convulsiones y en pacientes que estén tomando inhibidores de la MAO. Los pacientes con lesión en la cabeza requieren dosificación cuidadosa y supervisión prudente.

No debe administrarse Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada cuando existe riesgo de íleo paralítico. En caso de sospecha o aparición de íleo paralítico durante el tratamiento, debe suspenderse inmediatamente la administración de Oxicodona Kern Pharma. Al igual que con todas las preparaciones de opioides, los pacientes que vayan a someterse a intervenciones adicionales para aliviar el dolor (p.ej., cirugía, bloqueo de plexo) no deben recibir Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada 12 horas antes de la intervención. Si está indicada la continuación del tratamiento con Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada, debe ajustarse la dosis a los nuevos requisitos posoperatorios.

Los comprimidos de liberación prolongada de 80 mg de Oxicodona Kern Pharma no deben utilizarse en pacientes que no hayan tomado opioides anteriormente. Los comprimidos a esta concentración pueden causar depresión respiratoria en pacientes sin tratamiento previo con opioides.

Debe prestarse especial atención cuando se administre oxicodona a pacientes sometidos a cirugía intestinal. Los opioides solo deben administrarse tras la operación, una vez que se haya restablecido la función intestinal.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes aptos que padecen dolor crónico benigno, los opioides deben utilizarse como parte de un programa de tratamiento exhaustivo que englobe otros fármacos y modalidades terapéuticas. Una parte fundamental de la evaluación de un paciente con dolor crónico benigno son sus antecedentes de adicción y toxicomanía. Existe la posibilidad de desarrollar una dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides como la oxicodona. Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada, como ocurre con todos los opioides, debe evitarse en pacientes con problemas o antecedentes de alcoholismo y drogadicción.

Si el tratamiento con opioides se considera adecuado para el paciente, entonces el objetivo principal del mismo no es reducir al mínimo la dosis, sino conseguir una dosis que proporcione un alivio del dolor suficiente, con los mínimos efectos secundarios posibles. Debe existir un contacto frecuente entre el médico y el paciente para que pueda realizarse el ajuste de la dosis. Se recomienda encarecidamente que el médico defina la respuesta esperada al tratamiento de conformidad con las directrices para el manejo del dolor. Posteriormente, médico y paciente podrán decidir suspender el tratamiento si no se cumplen dichos objetivos esperados.

Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada tiene un perfil de dependencia similar al de otros opioides potentes. Los pacientes con trastornos adictivos latentes o manifiestos podrían solicitar oxicodona y abusar de la misma.

Tal y como sucede con otros opioides, los neonatos de madres dependientes pueden mostrar síntomas de abstinencia y padecer depresión respiratoria al nacer.

La depresión respiratoria es el riesgo más significativo inducido por los opioides y es más probable que ocurra en los pacientes de edad avanzada o debilitados. El efecto depresivo respiratorio de la oxicodona puede dar lugar a un aumento en las concentraciones de dióxido de carbono en la sangre y por ello, en el líquido cefalorraquídeo. En los pacientes predispuestos, los opioides pueden causar una grave disminución de la presión sanguínea.

El uso prolongado de Oxicodona Kern Pharma puede causar el desarrollo de tolerancia, lo cual puede llevar a la utilización de dosis más altas a fin de conseguir el efecto analgésico deseado. Existe una tolerancia cruzada con los otros opioides. El uso crónico de Oxicodona Kern Pharma puede producir una dependencia física. Tras la interrupción brusca del tratamiento pueden aparecer síntomas de retirada. En el caso de que ya no sea necesario continuar con el tratamiento con oxicodona, se aconseja reducir la dosis diaria de una forma gradual a fin de evitar la aparición de un síndrome de retirada. Los síntomas de retirada pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblor, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.

En muy raras ocasiones puede darse hiperalgesia que no responda a un aumento de la dosis de oxicodona, particularmente a dosis elevadas. Puede requerirse una reducción de la dosis de oxicodona o un cambio a un opioide alternativo.

Oxicodona Kern Pharma tiene un importante potencial de dependencia. Sin embargo, cuando se utiliza como se indica en los pacientes con dolor crónico, se reduce ostensiblemente, o debe ser valorado de

una forma diferenciada, el riesgo de que se desarrolle una dependencia física o psicológica. No se dispone de datos sobre la incidencia real de dependencia psicológica en los pacientes con dolor crónico. El medicamento se debe recetar con especial precaución a los pacientes con antecedentes de abuso de drogas y alcohol.

Oxicodona Kern Pharma no se recomienda para uso prequirúrgico o dentro de las primeras 12-24 horas del post-operatorio.

En el caso de una inyección venosa parenteral abusiva de Oxicodona Kern Pharma, los excipientes del comprimido pueden dar lugar a necrosis de los tejidos locales, infección, aumento del riesgo de endocarditis, cardiopatía valvular potencialmente mortal, granulomas en los pulmones u otros eventos graves, potencialmente mortales. A fin de evitar un deterioro de las propiedades de liberación controlada de los comprimidos, los comprimidos de liberación prolongada no deben masticarse o romperse. La administración de comprimidos masticados o rotos da lugar a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente mortal de oxicodona (ver sección 4.9).

El uso concomitante de bebidas alcohólicas y Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada puede aumentar los efectos adversos de estos últimos; debe evitarse el uso concomitante.

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo. El uso de Oxicodona Kern Pharma como agente de dopante puede resultar un peligro para la salud.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Depresores del sistema nervioso central y otros opioides

La administración concomitante con depresores del sistema nervioso central (p.ej. sedantes, hipnóticos, fenotiacinas, neurolépticos, anestésicos, antidepresivos, relajantes musculares, antihistamínicos, antieméticos y antihipertensivos) y otros opioides pueden aumentar los efectos depresores sobre el SNC o las reacciones adversas de oxicodona, en especial la depresión respiratoria.

Alcohol

El alcohol puede potenciar los efectos farmacodinámicos de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada; debe evitarse el uso concomitante.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos (p.ej. neurolépticos, antihistamínicos, antieméticos, medicamentos antiparkinsonianos) pueden aumentar la reacciones adversas anticolinérgicas de oxicodona (como estreñimiento, sequedad de boca, o trastornos de la micción).

Inhibidores de la MAO

Se sabe que los inhibidores de la MAO interaccionan con los analgésicos narcóticos, produciendo excitación o depresión del SNC con crisis hiper o hipotensoras (ver sección 4.4).

Oxicodona debe ser utilizada con particular precaución en pacientes que estén tomando inhibidores de la MAO o que hayan recibido inhibidores de la MAO durante las últimas dos semanas (ver sección 4.4).

Oxicodona se metaboliza principalmente por el CYP3A4, con la contribución del CYP2D6. La actividad de estas rutas metabólicas puede inhibirse o inducirse por varios medicamentos o complementos alimenticios concomitantes.

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4, como antibióticos macrólidos (por ej. claritromicina, eritromicina y telitromicina), antifúngicos azólicos (por ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol y posaconazol), inhibidores de proteasa (por ej. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir), cimetidina y zumo de pomelo, pueden llegar a causar una disminución del aclaramiento de la oxicodona que podría causar un incremento de la concentración plasmática de oxicodona. Por ello, puede ser apropiada una reducción de la dosis de oxicodona y necesario un reajuste de la dosis.

Algunos ejemplos específicos se proporcionan a continuación:

- El itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, 200 mg administrado por vía oral durante cinco días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 2,4 veces mayor (rango 1,5 - 3,4).
- El voriconazol, un inhibidor de CYP3A4, 200 mg administrado dos veces al día durante cuatro días (400 mg administrados como primeras dos dosis), aumentó el AUC de oxicodona oral. Como promedio, el AUC fue aproximadamente 3,6 veces mayor (rango 2,7 - 5,6).
- La telitromicina, un inhibidor de CYP3A4, 800 mg administrado por vía oral durante cuatro días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 1,8 veces mayor (rango 1,3 - 2,3).
- El zumo de pomelo, un inhibidor de CYP3A4, 200 ml tres veces al día durante cinco días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 1,7 veces mayor (rango 1,1 - 2,1).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de oxicodona y llegar a causar un incremento del aclaramiento de oxicodona que podría causar una reducción de las concentraciones plasmáticas de oxicodona. Por ello, se recomienda precaución y puede ser necesario el ajuste adicional de la dosis para obtener el control del dolor.

Algunos ejemplos específicos se proporcionan a continuación:

- La hierba de San Juan, un inductor de CYP3A4, 300 mg administrado tres veces al día durante quince días, redujo el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 50% menor (rango 37-57%).
- La rifampicina, un inductor de CYP3A4, 600 mg administrado una vez al día durante siete días, redujo el AUC de oxicodona oral. Por término medio, el AUC fue aproximadamente 86% menor.

Inhibidores del CYP2D6

Los medicamentos que inhiben el CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden llegar a causar un aclaramiento de oxicodona disminuido, que podría incrementar las concentraciones plasmáticas de oxicodona.

Quinidina

La administración concomitante de quinidina, un inhibidor de la isoenzima 2D6 del citocromo P450, provocó un aumento del 11% en la $C_{\text{máx}}$ de oxicodona, del 13% en el AUC y del 14% en la $t_{1/2}$ de eliminación. También se observó un aumento en la concentración de noroxicodona (50% en la $C_{\text{máx}}$; 85% en el AUC y 42% en el $t_{1/2}$ de eliminación). No se modificaron los efectos farmacodinámicos de la oxicodona. Esta interacción podría observarse con otros inhibidores potentes de la isoenzima 2D6 del citocromo P450.

Anticoagulantes cumarínicos

En casos en que se han aplicado conjuntamente anticoagulantes cumarínicos junto con oxicodona clorhidrato, se han observado cambios en ambos sentidos, clínicamente relevantes, en el Índice Normalizado Internacional (INR).

No hay estudios en los que se haya investigado el efecto de la oxicodona sobre el metabolismo de otros principios activos catalizado por CYP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Siempre que sea posible se debería evitar el uso de este medicamento en pacientes embarazadas o en periodo lactancia.

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de oxicodona en mujeres embarazadas.

En niños nacidos de madres que han recibido opioides durante las últimas 3 – 4 semanas antes del parto, se debe monitorizar la depresión respiratoria. Se puede observar síndrome de abstinencia en recién nacidos de madres en tratamiento con oxicodona.

Lactancia

La oxicodona se puede excretar con la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante. Por tanto, la oxicodona no debe usarse en madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, y es más probable en los siguientes casos: al inicio del tratamiento con Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada, tras el aumento de la dosis o la alternancia del producto, y durante el uso concomitante de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada con alcohol u otros depresores del SNC. Con un tratamiento estable, la prohibición generalizada de conducir vehículos no es necesaria; el médico en cuestión debe evaluar la situación de cada paciente.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco son típicas de los agonistas opioides puros. Puede crearse tolerancia y dependencia (ver el apartado “Tolerancia y dependencia”, más abajo). Se puede evitar el estreñimiento con un laxante adecuado. Si se dan problemas de náuseas y vómitos, se puede combinar la oxicodona con un antiemético.

Oxicodona puede causar depresión respiratoria, miosis, broncoespasmo, espasmos de la musculatura lisa y puede suprimir el reflejo de la tos.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas consideradas cuanto menos, como probablemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistemas de órganos y con la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($\leq 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad

No conocida: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: síndrome de secreción inadecuado de la hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito

Raras: deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: distintas reacciones adversas psicológicas como cambios en la conducta (p.ej. ansiedad), cambios en la actividad (principalmente represión, a veces asociada con letargo, nerviosismo e insomnio) sueños anormales, depresión y cambios en la actividad cognitiva (pensamientos anormales, confusión, amnesia)

Poco frecuentes: cambios en la percepción como despersonalización, alucinaciones, agitación, cambios de humor, inquietud, desorientación, disforia, euforia, disminución de la libido, inestabilidad afectiva, cambios en el sabor, trastornos visuales, hiperacusia, farmacodependencia (ver sección 4.4 y epígrafe Tolerancia y dependencia en sección 4.8).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, mareos, cefalea

Frecuentes: astenia, sedación, temblor

Poco frecuentes: aumento y disminución del tono muscular, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, parestesia, trastornos de la coordinación, malestar, vértigo, amnesia, alteraciones del gusto (disgeusia), síncope, trastornos del habla, convulsiones, hipertonía

Raras: convulsiones, en especial en pacientes epilépticos o en pacientes con propensión a las convulsiones, espasmos musculares

No conocida: hiperalgesia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: disfunción lagrimal, miosis, alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia supraventricular, palpitaciones (en el contexto del síndrome de abstinencia)

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, en raras ocasiones acompañada de síntomas secundarios como palpitaciones

Poco frecuentes: vasodilatación, eritema facial

Raras: hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disminución de la tos, broncoespasmo, disnea

Poco frecuentes: aumento de la tos, depresión respiratoria, faringitis, rinitis, alteración de la voz, hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: estreñimiento, náuseas, vómitos

Frecuentes: sequedad de boca, acompañada en raras ocasiones de sed y dificultad para tragar; dolor abdominal, diarrea, eructos, dispepsia, pérdida de apetito

Poco frecuentes: úlceras orales, gingivitis, manchas dentales, disfagia, eructo, gastritis, trastornos digestivos, íleo, estomatitis, flatulencia

Raras: hemorragia en las encías, aumento del apetito, heces con aspecto de brea

No conocida: caries dental

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas

No conocida: cólicos biliares, colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: picor, prurito

Frecuentes: erupciones dérmicas como rash, hiperhidrosis

Poco frecuentes: xerodermia, dermatitis exfoliativa

Raras: urticaria, aparición de herpes simple, aumento de la fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: hipertonía

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: trastornos de la micción (retención urinaria, pero también aumento de la urgencia para orinar), espasmo ureteral

Raras: hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: reducción de la libido, disfunción eréctil (impotencia)

No conocida: amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: sudoración, astenia

Poco frecuentes: lesiones accidentales, tolerancia al fármaco, dolor (p.ej. dolor de tórax), edema, migraña, dependencia física con síntomas de retirada, reacciones alérgicas, edema periférico, malestar general, sed, pirexia, escalofríos

Raras: cambios en el peso (aumento o disminución), celulitis

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia.

Tolerancia y dependencia:

El uso prolongado de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada puede provocar dependencia física y, si se interrumpe bruscamente el tratamiento, síndrome de abstinencia. Cuando el paciente ya no necesite tratamiento con oxicodona es recomendable disminuir gradualmente la dosis para evitar síntomas de abstinencia. El síndrome de abstinencia de los opioides se caracteriza por la presencia de alguno de los siguientes síntomas, o de todos ellos: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. También pueden aparecer otros síntomas, tales como irritabilidad, ansiedad, dorsalgia, artralgia, astenia, cólicos, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea y aumento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas e intoxicación

Miosis, depresión respiratoria, somnolencia, tono muscular esquelético reducido (hipotonía) e hipotensión. En los casos graves, puede ocurrir síncope, estupor, coma, hipotensión, alucinaciones, bradicardia y edema pulmonar no cardiogénico; el abuso de altas dosis de los opioides fuertes como la oxicodona puede ser mortal.

Los efectos de una intoxicación son potenciados con la ingestión simultánea de alcohol u otras drogas psicotrópicas.

Tratamiento de las intoxicaciones

Se deberá prestar atención inmediata para el restablecimiento de las vías respiratorias del paciente e instaurar ventilación asistida o controlada.

En el caso de sobredosis masiva puede estar indicado administrar por vía intravenosa un antagonista de los opioides (p.ej. 0,4-2 mg de naloxona intravenosa para un adulto y 0,01 mg/kg de peso para un niño) si el paciente está en coma o si existe depresión respiratoria. La administración de dosis individuales debe repetirse en función de la situación clínica a intervalos de 2 a 3 minutos. Si se necesitan administraciones repetidas, se puede comenzar con una infusión del 60% de la dosis inicial por hora. Una solución de 10 mg en 50 ml de dextrosa supondrá 200 microgramos/ml para perfusión mediante bomba intravenosa (dosis ajustada a la respuesta clínica). Las perfusiones no pueden sustituir la revisión frecuente del estado clínico del paciente. En caso de que el acceso intravenoso no sea posible, la naloxona intramuscular es una opción alternativa. Como la duración del efecto de la naloxona es comparativamente corta, se debe realizar una estrecha monitorización del paciente hasta que se sepa con certeza que se ha restablecido la respiración espontánea. La naloxona es un antagonista competitivo y, en casos de intoxicación grave, pueden ser necesarias dosis elevadas (4 mg). Es aceptable una infusión intravenosa de 2 mg de naloxona en 500 ml de solución salina

isotónica o una solución al 5% de dextrosa (que corresponde a 0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de infusión depende de las dosis en bolo previamente administradas, y se debe ajustar en función de la respuesta del paciente.

Para intoxicaciones menos graves se deben administrar 0,2 mg de naloxona intravenosa seguida de aumentos de 0,1 mg cada dos minutos si fuera necesario.

El paciente debe permanecer en observación un mínimo de 6 horas tras la última administración de naloxona.

No debe administrarse naloxona en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa y secundaria a la sobredosis por oxicodona. Si se sabe o se sospecha que el paciente es físicamente dependiente de la oxicodona, se debe administrar naloxona con precaución. En tales casos, una inhibición brusca o completa de los efectos opioides puede desencadenar dolor y un síndrome de abstinencia agudo.

Puede ser conveniente el lavado gástrico. Si se ha ingerido una cantidad importante durante una hora, también puede ser de utilidad el carbón activado (50 g para los adultos, 10-15 g para los niños), cuidando la respiración del paciente. Puede ser razonable suponer que la administración tardía de carbón activado puede ser beneficiosa para las preparaciones de liberación prolongada; sin embargo, no hay una evidencia que apoye tal supuesto.

Para acelerar el tránsito intestinal, puede ser de utilidad un laxante adecuado (p.ej. una solución de PEG).

En caso necesario, para el tratamiento del shock circulatorio acompañante, deben aplicarse medidas de apoyo (respiración artificial, aporte de oxígeno, administración de vasopresores y terapia de infusión). En el caso de parada cardíaca o arritmias cardíacas, pueden estar indicados los masajes cardíacos o la desfibrilación. En caso necesario, se deberá aportar ventilación asistida así como el mantenimiento del balance de agua y electrolitos.

Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada continuará liberándose y aumentando la concentración de oxicodona hasta 12 horas después de la administración, y el manejo de la intoxicación por oxicodona debe modificarse en consecuencia. Puede ser necesario realizar un vaciado gástrico, ya que sería útil para eliminar el fármaco no absorbido, especialmente cuando se ha ingerido una formulación de liberación prolongada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alcaloides naturales del opio

Código ATC: N02A A05

Oxicodona muestra una afinidad a los receptores opioides kappa, mu y delta cerebrales y de la médula espinal. Actúa en estos receptores, y es un agonista opioide sin tener un efecto antagonista. El efecto terapéutico es principalmente analgésico y sedante. En comparación con oxicodona de rápida liberación, administrada sola o en combinación con otras sustancias, los comprimidos de liberación prolongada proporcionan un alivio del dolor durante un periodo marcadamente más largo, sin que aumente la aparición de reacciones adversas.

Sistema endocrino

Los opioides pueden actuar sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal o sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Algunos de las alteraciones observables son un incremento de la prolactina sérica y

un descenso del cortisol plasmático y de la testosterona. Los síntomas clínicos pueden ser manifestaciones de estas alteraciones hormonales.

Otros efectos farmacológicos

Los estudios *in vitro* y en animales indican que los opioides naturales tienen efectos diversos, como la morfina sobre algunos componentes del sistema inmunitario; la relevancia clínica de estas observaciones se desconoce. También se desconoce si la oxicodona, un opioide semisintético, tiene efectos inmunológicos parecidos a los de la morfina.

Estudios clínicos

La eficacia de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada se ha mostrado para los dolores neoplásicos, posoperatorios y benignos intensos, como la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética, la dorsalgia, y la artrosis. Para esta última indicación, el tratamiento se prolongó durante un máximo de 18 meses y fue eficaz en muchos pacientes para los que el alivio del dolor con AINE era insuficiente. La eficacia de Oxicodona Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada para el dolor neuropático se confirmó mediante tres estudios controlados con placebo.

En los pacientes con dolor crónico benigno, se mostró un mantenimiento del efecto analgésico a una dosis estable durante un máximo de tres años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En comparación con la morfina, que tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 30%, la oxicodona presenta una biodisponibilidad absoluta de hasta el 87% tras la administración oral. La oxicodona tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 3 horas y es metabolizada principalmente a noroxicodona y oximorfona. La oximorfona tiene cierta actividad analgésica, pero su concentración plasmática es baja y se considera que no contribuye al efecto farmacológico de la oxicodona.

Absorción

La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de liberación prolongada es comparable a la de los de liberación rápida, obteniéndose las concentraciones máximas en plasma después de aproximadamente tres horas de la toma de los comprimidos de liberación prolongada, en comparación con las 1 a 1,5 horas de la formulación de liberación rápida. Las concentraciones en plasma máximas y las oscilaciones de las concentraciones de oxicodona conseguidas a partir de las formulaciones de liberación prolongada y de liberación rápida, son comparables cuando se administran a la misma dosis diaria a intervalos de 12 y 6 horas respectivamente.

La ingesta de una comida rica en grasas antes de la toma de los comprimidos, no afecta a la concentración máxima, ni al grado de absorción de oxicodona.

Los comprimidos no se deben romper o masticar, dado que esto daría lugar a una rápida liberación de oxicodona debido al deterioro de las propiedades de liberación prolongada.

Distribución

La biodisponibilidad absoluta de oxicodona es aproximadamente dos tercios de la obtenida con la administración parenteral. En el estado de equilibrio, el volumen de distribución de la oxicodona alcanza a 2,6 l/kg; la unión a las proteínas del plasma es de 38-45%; la semivida de eliminación es de 4 a 6 horas y el aclaramiento plasmático es de 0,8 l/min. La semivida de eliminación de oxicodona a partir de los comprimidos de liberación prolongada es de 4-5 horas con unos valores en el estado de equilibrio que se alcanzan como media, al cabo de un día.

Metabolismo

Las principales vías metabólicas de oxicodona son la N-desmetilación (CYP3A4) al inactivo noroxicodona y la O-desmetilación (CYP2D6) al activo oximorfona.

Oxicodona se metaboliza extensamente por múltiples vías metabólicas para producir noroxicodona, oximorfona y noroximorfona, que son subsecuentemente glucuronizados. noroxicodona y noroximorfona son los principales metabolitos circulantes. La N-desmetilación a noroxicodona, mediada por el CYP3A, es la principal vía metabólica de oxicodona con una menor contribución de la O-desmetilación a oximorfona mediada por el CYP2D6. Por ello, la formación de estos y de otros metabolitos relacionados puede, en teoría, verse afectada por otros medicamentos (ver sección 4.4).

Noroxicodona muestra una potencia anti-nociceptiva muy débil en comparación con oxicodona, sin embargo, experimenta una oxidación adicional para producir noroximorfona, que está activa en los receptores opioides.

Aunque la noroximorfona es un metabolito activo y presente en una concentración relativamente alta en la circulación, no parece cruzar la barrera hematoencefálica en gran medida. Oximorfona está presente en el plasma solo a concentraciones bajas y experimenta un metabolismo adicional para formar su glucurónido y noroximorfona.

Oximorfona ha mostrado ser activo y poseer actividad analgésica pero se piensa que su contribución a la analgesia tras la administración de oxicodona es clínicamente insignificante. Otros metabolitos (α - y β -oxicodol, noroxicodol y oximorfol) pueden estar presentes a concentraciones muy bajas y demostrar penetración limitada en el cerebro en comparación con la oxicodona. Las enzimas responsables de las vías de quetoreducción y glucuronización en el metabolismo de la oxicodona no han sido establecidas.

El polimorfismo genético del CYP2D6 podría afectar a la farmacodinamia de la oxicodona. Diversos informes de casos describen un efecto analgésico reducido de oxicodona en metabolizadores lentos del CYP2D6 (ver Samer CF et al). El polimorfismo genético y las interacciones con medicamentos que modulan las actividades del CYP2D6 y del CYP3A tienen un mayor efecto en la eficacia y seguridad de la analgesia de la oxicodona. (Br J Pharmacol. 2010. 160:919-930, y referencias en él).

Eliminación

Oxicodona y sus metabolitos se eliminan a través de la orina y las heces. Oxicodona atraviesa la placenta y se detecta en la leche materna.

Linealidad/no-linealidad

Los comprimidos de liberación prolongada de 5, 10, 20, 40 y 80 mg son bioequivalentes de forma proporcional a la dosis en cuanto a la cantidad de principio activo absorbido, así como comparables en cuanto al grado de absorción.

Ancianos

El AUC en pacientes de edad avanzada es un 15% superior que en pacientes jóvenes.

Sexo

Las mujeres presentan, de media, una concentración plasmática de oxicodona hasta un 25% mayor que la de los hombres tras el ajuste en función del peso corporal. Se desconoce el motivo de esta diferencia.

Pacientes con insuficiencia renal

Datos preliminares de un estudio de pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada muestra concentraciones plasmáticas máximas de oxicodona y noroxicodona aproximadamente un 50% y un 20% superiores, respectivamente, y valores del AUC para oxicodona, noroxicodona y oximorfona un

60%, 60% y 40% superiores a las de los sujetos normales, respectivamente. Se observó un incremento de la $t_{1/2}$ de eliminación de la oxicodona de tan solo una hora.

Pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada presentaron concentraciones plasmáticas máximas de oxicodona y noroxicodona aproximadamente un 50% y un 20% superiores a las de individuos normales, respectivamente; y los valores del AUC fueron aproximadamente un 95% y un 75% superiores, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas y los valores del AUC de oximorfona fueron entre un 15% y un 50% inferiores. La $t_{1/2}$ de eliminación de la oxicodona aumentó en 2,3 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que oxicodona no tiene efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal y que no indujo malformaciones en ratas en dosis de hasta 8 mg/kg ni en conejos en dosis de hasta 125 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, en conejos, cuando se utilizaron fetos individuales en la evaluación estadística, se observó un aumento de las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia en las vértebras presacras 27, pares extra de costillas), relacionado con la dosis. Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, sólo aumentó la incidencia de vértebras presacras 27 y sólo en el grupo de 125 mg/kg, una dosis que produjo varios efectos farmacotóxicos en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control, las cuales redujeron el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico y sensorial ni sobre los índices conductuales ni reproductivos.

En un estudio del desarrollo perinatal y posnatal en ratas, se redujeron los parámetros maternos peso corporal e ingesta alimentaria con dosis ≥ 2 mg/kg/día en comparación con el grupo control. Los pesos corporales fueron inferiores en la generación F1 nacida de ratas madre del grupo con dosis de 6 mg/kg/día. No se observaron efectos sobre los parámetros del desarrollo físico, reflejo ni sensorial, ni en los índices conductuales y reproductivos en las crías de la F1 (la dosis NOEL para las crías de la F1 fue de 2 mg/kg/día según los efectos sobre el peso corporal observados a 6 mg/kg/día). No se observaron efectos en la generación F2 a ninguna dosis en el estudio.

Carcinogénesis

No se han realizados estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

No se han llevado a cabo estudios de oxicodona en animales para evaluar el potencial carcinógeno debido a la duración de la experiencia clínica con el fármaco.

Mutagenia

Los resultados de estudios *in-vitro* e *in-vivo* indican que el riesgo genotóxico de la oxicodona es mínimo o nulo en humanos a las concentraciones sistémicas de oxicodona que se alcanzan con las dosis terapéuticas.

La oxicodona no fue genotóxica en un ensayo de mutagenia bacteriana ni en un ensayo de micronúcleos in vivo en ratón. La oxicodona produjo una respuesta positiva en el ensayo in vivo en ratón, con presencia de actividad metabólica hepática por la fracción S9 en concentraciones de la dosis superiores a 25 µg/ml. Se realizaron dos ensayos de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos. En el primer ensayo, la oxicodona fue negativa, sin activación metabólica, pero positiva con activación metabólica por la fracción S9 a las 24 horas; no volvió a ser positiva en ningún otro

momento, ni a las 48 horas tras la exposición. En el segundo ensayo, la oxycodona no mostró potencial clastogénico ni con activación metabólica ni sin ella, a ninguna concentración y en ningún momento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Esferas de azúcar (contienen sacarosa, almidón de maíz, almidón hidrolizado y colorantes)

Hipromelosa

Talco

Etil celulosa

Hidroxipropilcelulosa

Propilenglicol

Carmelosa sódica

Celulosa microcristalina

Estearato magnésico

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio (E 171)

Hipromelosa

Macrogol 6000

Talco

Oxycodona Kern Pharma 10 mg comprimidos de liberación prolongada:

Oxycodona Kern Pharma 40 mg comprimidos de liberación prolongada:

Oxycodona Kern Pharma 80 mg comprimidos de liberación prolongada:

Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters a prueba de niños PVC/PE/PVDC-aluminio consistentes en una lámina blanca opaca de PVC/PE/PVDC y una hoja de aluminio

Frascos de HDPE con una tapa Twist-off de PP a prueba de niños.

Tamaños de envase:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 y 100 comprimidos de liberación prolongada en blister.

10, 20, 30, 50 y 100 comprimidos de liberación prolongada en frascos de HDPE

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

10 mg: 74692; 20 mg: 74693; 40 mg: 74695; 80 mg: 74696

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización Diciembre 2012

Fecha de la última renovación Enero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2014